

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 696 575 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
14.02.1996 Patentblatt 1996/07

(51) Int. Cl.⁶: C07C 213/00, C07C 215/08,
C07D 295/08

(21) Anmeldenummer: 95111813.2

(22) Anmeldetag: 27.07.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE ES FR GB IT LI

(30) Priorität: 09.08.1994 DE 4428106

(71) Anmelder: BAYER AG
D-51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:

- Antons, Stefan, Dr.
D-51373 Leverkusen (DE)
- Beitzke, Bernhard, Dr.
D-51503 Rös Rath (DE)

(54) **Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Amino-alkoholen**

(57) Optisch aktive Aminoalkohole werden hergestellt, indem man optisch aktive Aminosäuren in Gegenwart von Ruthenium-Katalysatoren mit Wasserstoff reduziert.

EP 0 696 575 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen durch Reduktion entsprechender Aminosäuren.

Es ist bekannt, optische aktive Aminoalkohole herzustellen, indem man entsprechende Aminosäuren mit LiAlH_4 in Ethern reduziert (s. Helv. Chim. Acta 31, 1617 (1948)). Wegen seiner Gefährlichkeit eignet sich LiAlH_4 nicht für Anwendungen im technischen Maßstab, sondern allenfalls für Laboransätze.

Das weniger gefährliche NaBH_4 reduziert nur Aminosäureester (s. Chem. & Pharm. Bull. 13, 995 (1965)). Das bedeutet zusätzliche Synthesestufen oder besondere Maßnahmen zur Aktivierung von NaBH_4 (s. z.B. JACS 78, 2582 (1956)). Die Handhabung von NaBH_4 ist immer noch schwierig und deshalb für Arbeiten im technischen Maßstab wenig geeignet.

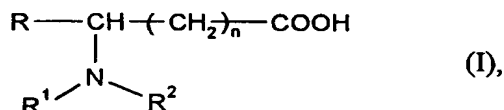
Es wurde auch schon versucht, Carbonsäuren und -ester katalytisch zu hydrieren (s. Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4. Auflage, Band VI/1b, S.103ff). Diese Verfahren erfordern sehr hohe Drucke und Temperaturen. Für die Herstellung optisch aktiver Aminoalkohole sind diese Verfahren nicht geeignet, da bei diesen Reaktionsbedingungen Racemisierungen und Abbaureaktionen stattfinden.

Die katalytische Reduktion mit Rheniumoxid kann man zwar bei niedrigen Temperaturen durchführen, jedoch findet beim Einsatz von Aminosäuren dann nicht nur eine Reduktion der COOH -Gruppe statt, sondern auch eine hydrogenolytische Desaminierung (s. Beispiele 39 und 40 in J. Org. Chem. 24, 1847 (1959)).

Schließlich ist auch die katalytische Reduktion mit Raney-Nickel als Katalysator für die Herstellung von Aminoalkoholen bekannt (s. JACS 69, 3040 (1947) und 70, 3122 (1948)). Man muß dabei allerdings von Aminocarbonsäureestern ausgehen, was zusätzliche Synthesestufen bedeutet, und benötigt große Mengen des Katalysators. Optisch aktive Aminoalkohole sind auf diese Weise bisher nicht hergestellt worden.

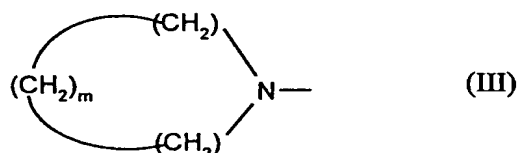
Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man optisch aktive Aminosäuren in Gegenwart von Ruthenium-Katalysatoren mit Wasserstoff reduziert.

In das erfindungsgemäße Verfahren kann man beispielsweise optisch aktive Aminosäuren der Formel (I) einsetzen

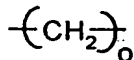


in der

R für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_{12} -Alkyl, C_7 - C_{12} -Aralkyl oder C_6 - C_{10} -Aryl,
 R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_{12} -Alkyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder
 NR¹R² für einen Rest der Formel

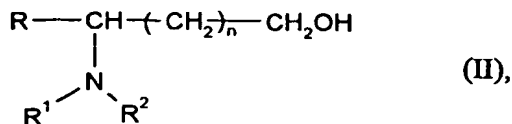


R und R¹ mit m = einer ganzen Zahl von 2 bis 5 oder
 gemeinsam für eine



-Gruppierung mit
 o = einer ganzen Zahl von 2 bis 6 und
 n für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 stehen

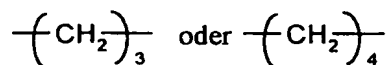
und optisch aktive Aminoalkohole der Formel (II) erhalten



in der

R, R¹, R² und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

Vorzugsweise setzt man in das erfindungsgemäße Verfahren optisch aktive Aminosäuren der Formel (I) ein, bei denen R für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl, R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder NR¹R² für einen Rest der Formel (III) mit m = 3 oder 4 oder R und R¹ gemeinsam für



und n für Null, 1 oder 2 stehen und erhält daraus die entsprechenden optisch aktiven Aminoalkohole.

Als Ruthenium-Katalysatoren kommen elementares Ruthenium und Ruthenium-Verbindungen in Frage, die beide als solche oder aufgebracht auf einem Trägermaterial zum Einsatz gelangen können. Beispiele für Katalysatoren sind: feinverteiltes elementares Ruthenium, Rutheniumoxide, Rutheniumhydroxide und Rutheniumhalogenide. Als Trägermaterial kommen beispielsweise Kohlen, Aluminiumoxide, Siliciumdioxide, Silikate, Erdalkalicarbonate und Erdalkalisulfate in Frage. Trägerkatalysatoren können beispielsweise 1 bis 20 Gew.-% elementares Ruthenium oder die entsprechende Menge Rutheniumverbindungen enthalten.

Bezogen auf 1 Mol eingesetzte optisch aktive Aminosäure kann man z.B. 0,1 bis 10 g elementares Ruthenium oder Rutheniumverbindungen oder 1 bis 50 g Ruthenium enthaltenden Trägerkatalysatoren einsetzen.

Die erfindungsgemäße Reduktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels für die optisch aktiven Aminosäuren und optisch aktiven Aminoalkohole durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Wasser, mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel und Gemische aus beiden in Frage. Als mit Wasser mischbare Lösungsmittel seien niedere Alkohole und mit Wasser mischbare Ether genannt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser und Gemische, die Wasser und niedrige Alkohole oder Tetrahydrofuran enthalten.

Geeignete Reaktionsbedingungen für die erfindungsgemäße Reduktion sind z.B. Temperaturen im Bereich 50 bis 150°C und Drucke im Bereich von 5 bis 300 bar. Vorzugsweise arbeitet man bei 70 bis 130°C und 50 bis 200 bar. Man kann gegebenenfalls auch so verfahren, daß man die Reduktion bei einem relativ niedrigen Druck beginnt, z.B. bei 50 bis 150 bar, und sie bei relativ höheren Drucken zu Ende führt, z.B. bei 150 bis 300 bar. Die Reaktion ist beendet, wenn kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird, was im allgemeinen nach 10 bis 50 Stunden der Fall ist.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann man beispielsweise zunächst abkühlen, den Katalysator abtrennen, z.B. durch Filtration, die vorhandenen leicht flüchtigen Bestandteile (i.a. Lösungsmittel und Reaktionswasser) durch Destillation, gegebenenfalls unter schwach vermindertem Druck, destillieren und den Rückstand im Vakuum fraktionieren. Den abgetrennten Katalysator kann man wiederverwenden, ebenso das Lösungsmittel.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden.

Die überraschenden Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens sind, daß damit optisch aktive Aminoalkohole auf einfache Weise, bei relativ niedriger Temperatur, mit wenig Aufwand und in hoher Selektivität (Enantiomerenüberschuß ee meist über 90 %) zugänglich sind.

Beispiel 1

In einem 1,3 l Edelstahl-Autoklaven wurden 4 g Ru-Mohr und 89 g L-Alanin in 700 g Wasser vorgelegt. Nach Spülen mit Stickstoff wurde der Autoklav verschlossen und 100 bar Wasserstoff aufgedrückt. Innerhalb von 2 Stunden wurde die Temperatur auf 100°C angehoben und der Wasserstoffdruck auf 200 bar erhöht. Nach 30 Stunden Reaktionszeit wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, entspannt, aus dem Reaktionsgemisch der Katalysator durch Filtration abgetrennt und aus dem Filtrat das Wasser abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde unter Stickstoff bei 10 mbar frak-

tioniert destilliert. Es wurden 31 g reines L-Alaninol (K_p 74°C), $[\alpha]_D^{20} = +16,9$, ee = 95 % (hier und in den anderen Beispielen gaschromatographisch bestimmt) erhalten. Als Rückstand hinterblieben 50 g L-Alanin.

5 Beispiele 2 bis 7

Es wurde verfahren wie in Beispiel 1, jedoch wurden andere Katalysatoren eingesetzt. Einzelheiten sind aus der Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1

| Beispiel Nr. | Katalysator | | ee des erhaltenen Alaninols (%) |
|--------------|--|-----------|---------------------------------|
| | Art | Menge (g) | |
| 2 | 10 Gew.-% Ru auf Kohle | 20 | 94 |
| 3 | RuO ₂ | 5 | 95 |
| 4 | 5 Gew.-% Ru auf Al ₂ O ₃ | 20 | 98,5 |
| 5 | RuO ₂ | 5 | 93 |
| 6 | 5 Gew.-% Ru auf Kohle | 20 | 97 |
| 7 | 5 Gew.-% Ru auf Kohle | 20 | 98 |

25 Beispiele 8 und 9

Es wurde verfahren wie bei Beispiel 1, jedoch wurden 5 g RuO₂ als Katalysator eingesetzt und andere Temperaturen angewendet.

30 Beispiel 8

80°C, ee des erhaltenen L-Alaninols 98 %.

35 Beispiel 9

110°C, ee des erhaltenen L-Alaninols 93 %.

40 Beispiele 10 und 11

In einer kontinuierlich arbeitenden Apparatur wurden bei 200 bar Wasserstoffdruck pro Stunde 30 g einer 10 gew.-%igen wäßrigen Lösung von L-Alanin über 25 g eines Katalysators geleitet, der 5 Gew.-% Ruthenium auf Kohle enthielt. L-Alaninol wurde bei 100°C in einem ee von 92 % und bei 120°C in einem ee von 89 % erhalten.

45 Beispiel 12

Beispiel 3 wurde fünfmal wiederholt, wobei stets der beim vorhergehenden Ansatz abgetrennte Katalysator wieder eingesetzt wurde. Es wurde keine Änderung am Enantiomerenüberschuß des erhaltenen L-Alaninols festgestellt.

50 Beispiele 13 bis 15

Der nach Beispiel 12 abgetrennte Katalysator wurde nacheinander in Reduktionen analog Beispiel 1 eingegeben, bei denen jedoch entsprechende Mengen andere Lösungsmittel zum Einsatz kamen.

55 Beispiel 13

Gemisch aus 80 Gew.-% Tetrahydrofuran und 20 Gew.-% Wasser, ee des erhaltenen L-Alaninols 95 %.

Beispiel 14

Gemisch aus 80 Gew.-% Methanol und 20 Gew.-% Wasser, ee des erhaltenen L-Alaninols 94 %.

Beispiel 15

Gemisch aus 80 Gew.-% i-Propanol und 20 Gew.-% Wasser, ee des erhaltenen L-Alaninols 95 %.

Beispiele 16 bis 18

Es wurde verfahren wie in Beispiel 1, jedoch wurden entsprechende Mengen anderer Aminosäuren eingesetzt. Einzelheiten sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2

| Beispiel Nr. | eingesetzte Aminosäure | | ee des erhaltenen Aminoalkohols (%) |
|--------------|------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| | Art | $[\alpha]_D^{20}$ | |
| 16 | L-Leucin | + 3,1 | 34 |
| 17 | L-Valin | + 16,6 | 97 |

Beispiel 18 (zum Vergleich)

Es wurde verfahren wie in Beispiel 1, jedoch als Katalysator 5 g Kupferchromit eingesetzt. Es fand keine Umsetzung statt.

Bei Wiederholungen dieses Beispiels bei höheren Reaktionstemperaturen wurde festgestellt, daß bis 150°C keine Umsetzung stattfand und bei 160°C neben Alaninol weitere Reaktionsprodukte auftraten und das Alaninol weitgehend racemisiert wird.

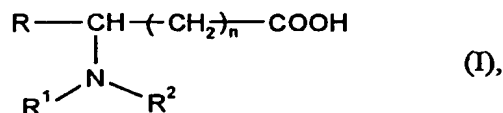
Beispiel 19 (zum Vergleich)

Es wurde verfahren wie in Beispiel 1, jedoch wurden als Katalysator 5 g Raney-Nickel eingesetzt.

Es wurde beobachtet, daß sich das Nickel teilweise auflöste. Alaninol konnte nicht isoliert werden.

Patentansprüche

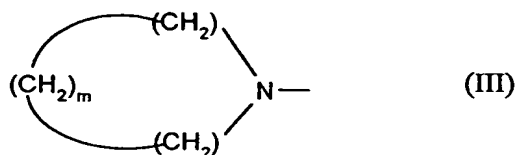
- Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen, dadurch gekennzeichnet, daß man optisch aktive Aminosäuren in Gegenwart von Ruthenium-Katalysatoren mit Wasserstoff reduziert.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man optisch aktive Aminosäuren der Formel einsetzt



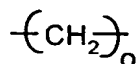
in der

R für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl, C₇-C₁₂-Aralkyl oder C₆-C₁₀-Aryl,
 R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl oder

NR¹R² für einen Rest der Formel

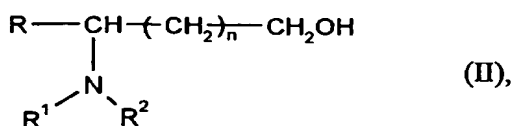


mit m = einer ganzen Zahl von 2 bis 5 oder
R und R¹ gemeinsam für eine



-Gruppierung mit
o = einer ganzen Zahl von 2 bis 6 und
für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 stehen

und optisch aktive Aminoalkohole der Formel (II) erhält



in der
R, R¹, R² und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ruthenium-Katalysator elementares Ruthenium oder Ruthenium-Verbindungen als solche oder aufgebracht auf einem Trägermaterial einsetzt.
4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man auf 1 Mol eingesetzte optisch aktive Aminosäure 0,1 bis 10 g elementares Ruthenium oder Rutheniumverbindungen oder 1 bis 50 g Ruthenium enthaltenden Trägerkatalysator einsetzt.
5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man in Gegenwart eines Lösungsmittels arbeitet.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Wasser, mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel oder Gemische aus beiden einsetzt.
7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei Temperaturen im Bereich 50 bis 150°C durchführt.
8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei Drucken im Bereich 5 bis 300 bar durchführt.
9. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Reaktionsgemisch aufarbeitet, indem man zunächst abkühlt, den Katalysator abtrennt, die vorhandenen leicht flüchtigen Bestandteile abdestilliert und den Rückstand im Vakuum fraktioniert.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man den abgetrennten Katalysator wiederverwendet.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 95 11 1813

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|---|---|---|--|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
| A,D | JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 69, Dezember 1947 DC US, Seiten 3039-3041, HOMER ADKINS ET AL. 'Hydrogenation of Esters to Alcohols over Raney Nickel.' * Seite 3041; Tabelle 1 * | 1 | C07C213/00 C07C215/08 C07D295/08 |
| A,D | JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 24, 1959 EASTON US, Seiten 1847-1854, H. SMITH BROADBENT ET AL. 'Rhenium and its compounds as hydrogenation catalysts.' * Seite 1852; Beispiele 38-40 * | 1 | |
| A | JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 74, Nr. 4, 21. Februar 1952 DC US, Seite 1096 EDWARD SEGEL 'Hydrogenation of esters of L-alanine and L-leucine over Copper-Chromium oxide catalyst.' * Seite 1096 * | 1 | |
| A | TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 33, Nr. 38, 1992 OXFORD GB, Seiten 5517-5518, ATSUSHI ABIKO ET AL. 'An improved, convenient procedure for reduction of amino acids to aminoalcohols.. * das ganze Dokument * | 1 | C07C C07D |
| A | DE-A-42 32 505 (DEGUSSA AG) * Zusammenfassung * | 1 | |
| -/-- | | | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchemet BERLIN | | Abschließdatum der Recherche 14. November 1995 | Prüfer Rufet, J |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | | | |

EPO FORM 150 (12/92) (Pct/Cd)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 95 11 1813

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|---|--|--|--|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
| A | REINER LUCKENBACH 'Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Viertes Ergänzungswerk, Band IV' 1979, SPRINGER-VERLAG BERLIN . HEIDELBERG . NEW YORK * Seite 1797 - Seite 1798 * ----- | 1 | |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort BERLIN | | Abschlußdatum der Recherche 14. November 1995 | |
| | | Prüfer Rufet, J | |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | | | |

ZPO FORM 1503 01.82 (Pot.03)